Aus der Hämatologischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Leiterin: Frau Prof. Dr. med. Irene Boll
und aus dem Institut für Hämatologie der GSF, Association
mit EURATOM, München
Leiter: Priv.–Doz. Dr. med. S. Thierfelder

Die Einwirkung von heterologem Serum mit erhöhtem Eisengehalt auf Knochenmark von Anämiepatienten in vitro unter besonderer Berücksichtigung der Sideroblasten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Suchy, Bernd-Rüdiger
aus Goldap/Ostpreußen

1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0087

Aus der Hämatologischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln
Leiterin: Frau Prof. Dr. med. Irene Boll
und aus dem Institut für Hämatologie der GSF, Association
mit EURATOM, München
Leiter: Priv.–Doz. Dr. med. S. Thierfelder

Die Einwirkung von heterologem Serum mit erhöhtem Eisengehalt auf Knochenmark von Anämiepatienten in vitro unter besonderer Berücksichtigung der Sideroblasten

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Suchy, Bernd-Rüdiger
aus Goldap/Ostpreußen

Referent: Professor Dr. med. Irene BOLL
Korreferent: Professor Dr.med. Kirstaedter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17.10.75

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	3
Methode		5
Ergebnisse		9
Diskussion		41
Zusammenfassung		44
Literaturverzeichnis		45
Lebenslauf		

Einleitung

Im Organismus kann gespeichertes Eisen in verschiedenen Zellarten histochemisch nachgewiesen werden; dabei handelt es sich um Ferritin oder Hämosiderin. Der Speicherungsvorgang ist unter bestimmten Bedingungen reversibel. MACDONALD fand, daß bei Ratten Eisen mit steigendem Serumspiegel zunehmend in die Zellen des retikuloendothelialen Systems eingebaut wird. Unterschiedliche Zusammensetzung des Futters kann den Eisenhaushalt ebenfalls beeinflussen. Für die Bildung funktionsfähiger Erythrozyten ist die Aufnahme verwertbaren Eisens in die Erythroblasten Voraussetzung. BESSIS und BRETON-GORIUS 1957 und TANAKA 1970, 1971 zeigten, wie Eisen im Ferritinmolekül in Vesikeln interzellulär von Retikulumzellen in Erythroblasten transportiert werden kann. Dieser nur mit dem Elektronenmikroskop darstellbare Vorgang wird als Rhopheozytose bezeichnet. Anderen Autoren (MORGAN, HUEHNS und FINCH, Doc. Geigy) zufolge sollen sich an den Erythroblastenmembranen Rezeptoren befinden, von denen aus das Eisen des Transferrinkomplexes durch die Erythroblastenmembran geschleust wird. Das in die Erythroblasten eingebrachte Eisen wird zum größten Teil zur Hämoglobinsynthese bereitgestellt. Hämoglobin ist ein Proteid, das aus 4 Untereinheiten besteht, von denen sich je 2 Untereinheiten entsprechen. Im Hämoglobin wird das zweiwertige Eisenion als Chelatkomplex gebunden (RAPOPORT).
Zuerst wird das eingeschleuste Eisen als Ferritin diffus im Zytoplasma gespeichert (BESSIS und BRETON-GORIUS). Anhäufungen von Ferritin im Zytoplasma - teils mit, teils ohne Membran - werden als Siderosomen bezeichnet. Siderosomen von mehr als 0,2 μm Durchmesser lassen sich mit Hilfe der Berliner Blau-Reaktion für das Lichtmikroskop sichtbar machen. Diese Siderosomen sieht man dabei als blau angefärbte Granula im Zytoplasma der Erythroblasten. In einem gewissen Prozentsatz der Erythro-

blasten sind die Siderosomen histochemisch nachweisbar. Erythroblasten und Erythrozyten mit solchen Einschlüssen werden als Sideroblasten bzw. Siderozyten bezeichnet. Siderozyten wurden erstmalig 1941 beschrieben (GRÜNEBERG). Die Angaben über den prozentualen Anteil der Sideroblasten an den Erythroblasten bei Normalpersonen reichen von 0 - 60% (RINGELHANN und LAUB; BESSIS und JENSEN; KAPLAN, ZUELZER und MOURIQUAND).

In pathologisch verändertem Knochenmark sind bis zu 100% Sideroblasten gefunden worden (JENSEN, ELLIS und WESTERMANN; GOETZE und HEINRICH). In menschlichen Knochenmarkkulturen stieg nach Zusatz von "one drop saccharated iron solution" (wörtliches Zitat, da keine Mengenangabe vorhanden) innerhalb von 5 Tagen der Anteil der Sideroblasten von 0 auf 80% (KAPLAN, ZUELZER und MOURIQUAND). In welchem Ausmaß Sideroblasten im Knochenmark in vitro auftreten, ist von der Zeit, die für die Ausreifung der Erythropoese zur Verfügung steht und der Höhe des Eisenserumspiegels abhängig (WEINFELD und HANSEN).

In welcher Form das Eisenangebot in vitro die Erythropoese am wirkungsvollsten stimuliert, wurde noch nicht untersucht. Der Zusatz von Eisen 1,25 γ/ml (Ferlicit^R) zu Knochenmarkkulturen bewirkte keine Veränderung der Proliferation der Erythropoese (KEHR). Deswegen soll hier untersucht werden, ob ein erhöhter Gehalt an Eisen als Transferrinverbindung in Knochenmarkkulturen von Anämiepatienten den Einbau von mikroskopisch nachweisbarem Eisen in Erythroblasten fördert und auf welche Weise er die Erythropoese beeinflußt. Dazu wurden Differentialzählungen und Mitosezählungen an Pappenheimgefärbten Ausstrichen aus bis zu 3 Tage alten Kulturen und Auswertungen von Berliner Blau-Reaktionen zur Feststellung der Sideroblasten und Siderozyten im Vergleich mit Kontrollkulturen vorgenommen.

Methode

6 Patientinnen wurde Sternalmark entnommen und steril in je 28 Teile geteilt. Aus 4 Anteilen wurde sofort je 1 Ausstrich als Originalpräparat angefertigt. Aus 24 Teilen wurden Deckglaskulturen auf hängendem Tropfen hergestellt (BOLL). 12 Kontrollkulturen bestanden aus einem Knochenmarkbröckel, dem ein Teil Corhormon^{R} 3fach verstärkt, 5 Teile autologes Nativplasma und 4 Teile autologes Serum zugesetzt worden war.
Bei den 12 Versuchskulturen bestand das Medium unter dem Knochenmarkbröckel aus einem Teil Corhormon^{R} 3fach verstärkt, 5 Teilen autologem Plasma und 4 Teilen eines heterologen Serums mit differierendem Eisengehalt (Serum I mit 235 µg% Eisengehalt, Serum II mit 198 µg% Eisengehalt oder Serum III mit nur 123 µg% Eisengehalt).
Serum III wurde als Zusatz zur Knochenmarkkultur eines Falles verwendet, dessen Eisenserumspiegel erhöht war.
Bei der Berechnung des Eisengehaltes der Kulturen wurde der Eisengehalt des Knochenmarkbröckels vernachlässigt und nur die Konzentration des Mediums aus dem Eisengehalt der einzelnen Komponenten berechnet. Die mit Zusatz von heterologem Serum angesetzten Kulturen werden in den Tabellen dieser Arbeit als mZ(mit Zusatz)-Präparate bezeichnet, die Kontrollkulturen als oZ(ohne Zusatz)-Präparate. Die Originalpräparate laufen unter der Bezeichnung O-Std.(Null-Stunden)-Präparate.

Tab. 1: Knochenmarkspender und untersuchte Kulturen

Kms	Be	Vu	Ru	Me	Ri	St
Alter in Jahren	74	31	67	63	59	29
Klinische Diagnose	Leberzirrhose und normochrome Anämie	Eisenmangelanämie	Ösophagus-Varizen, Blutungsanämie	Morbus Osler therapieresistente Eisenmangelanämie	Hiatushernie, Intestinale Blutung, Eisenmangelanämie	Hypochrome Anämie bei chronischer Hepatitis mit Sideroachresie
Ser. Fe. (μg%)	62	28,4	20	19	16	198
Hb (g%)	11,3	6,4	5,8	5,4	9,9	9,5
Er. (Mill.)	3,46	2,48	2,16	2,1	3,5	4,1
Hb_E (pg)	32,5	26	26,6	25,8	28,3	27,0
L.	7400	6900	3100	4600	6300	6500
Serum	I	I	I	II	II	III
Fe F. (μg%)	235	235	235	198	198	123
Fe Konz mZ (μg%)	125	108,2	104	87,8	87,2	148,2
Fe Konz oZ (μg%)	56	25,6	18	17,1	14,4	178

Kms = Knochenmarkspender
Ser.Fe = Serumeisenspiegel des Knochenmarkspenders in μg%
Hb = Hämoglobingehalt in g%
Er.Mill. = Erythrozyten im mm^3 des Knochenmarkspenders
L. = Leukozyten im mm^3 des Knochenmarkspenders

Fe F. = Eisenkonzentration des Fremdserums in μg%
Fe.Konz mZ = berechnete Eisenkonzentration in der Versuchskultur in μg%
Fe.Konz oZ = berechnete Eisenkonzentration in der Kontrollkultur in μg%

Eine Sonderstellung nahmen die Präparate des 6. Versuches (St) ein; der autologe Serumeisenspiegel lag hier höher als der des zugesetzten Fremdserums. Die Kontrollkulturen hatten also mehr Eisen zur Verfügung als die Kulturen mit heterologem Serum.

42 Kulturausstriche und 9 Originalausstriche wurden in Pappenheimfärbung ausgewertet, 1 Originalausstrich und 2 Kulturausstriche wurden mit der Berliner Blau-Reaktion und Kernechtrot gefärbt und ausgewertet (KNEIFEL).
72 Kulturausstriche und 12 Originalausstriche wurden nach PAPPENHEIM kombiniert mit der Berliner Blau-Reaktion gefärbt (BEGEMANN) und ausgewertet. Die Erwärmung der Färbelösung nach den Vorschlägen von DOUGLAS und DACIE änderte bei uns nichts an dem Verhältnis der Sideroblasten zu den Erythroblasten, sie entfiel deshalb.
Die Präparate wurden in einem abgedunkelten Raum mit einem binokularen Mikroskop bei tausendfacher Vergrößerung und Ölimmersion ausgewertet.
Vergleichszählungen im hellen und dunklen Raum hatten gezeigt, daß im dunklen Raum etwa 10% mehr Sideroblasten gesehen werden konnten.
Die Einteilung der Zellen erfolgte nach BOLL und STOBBE.

Mitose-Indices (Anzahl der Mitosen pro teilungsfähige Zellen) wurden für jedes Präparat für die weiße und rote Reihe gesondert berechnet. Ferner wurde für jedes Präparat der G/E-Index (Anzahl der Zellen der Granulopoese zu Anzahl der Zellen der Erythropoese) bestimmt.

Die Signifikanzen wurden nach der χ^2-Methode berechnet.
Für die Beurteilung von p gilt:

$0{,}01 > p > 0{,}0027$	Die Differenz zwischen den beiden Reihen ist statistisch signifikant.
$p < 0{,}0027$	Die Differenz zwischen den beiden Reihen ist hochsignifikant.

Die Ergebnisse wurden in Kurven dargestellt. Die Reifungskurven stellen den prozentualen Anteil der einzelnen Reifungsstadien der weißen bzw. roten Reihe in Abhängigkeit von der Kulturzeit dar (BOLL).
Der prozentuale Anteil der Sideroblasten an den Erythroblasten wurde ebenfalls in Abhängigkeit von der Kulturzeit dargestellt.
Die karyologischen Kurven geben das Verhältnis der einzelnen Mitosephasen zu der Gesamtzahl der Mitosen wieder.

Ergebnisse

Versuch I (Be)

In der Erythropoese zeigten die Vergleiche der Mitosen der 24- und 48-Stunden-Kontrollpräparate mit den 24- und 48-Stunden-Präparaten mit heterologem Serum keine signifikanten Unterschiede der Mitoseraten.

In der Granulopoese wiesen die Präparate mit heterologem Serum eine signifikant höhere Mitoserate auf als die zugehörigen Kontrollpräparate.

Die Reifungskurve der Erythropoese (Abb. I) zeigt nach 24 Stunden eine geringere Ausreifung in den Kulturen mit heterologem Serum, nach 48 Stunden eine etwas stärkere.

Tab. 2: Auswertung der Präparate von Be

(Eisengehalt im Medium der Kontrollkulturen: 56 µg%;
Eisengehalt im Medium der Kulturen mit heterologem Serum: 125 µg%)

	0^h	24^hoZ	24^hmZ	48^hoZ	48^hmZ
df.Z	1990	2255	2113	1029	2048
		Erythropoese			
Pappenheim					
gs.Z	474	734	547	704	527
tf.Z	443	606	528	456	306
Mi	19	3	1	3	2
Mi-I	0,043	0,005	0,002	0,007	0,007
pMi		>0,01		>0,01	
		Granulopoese			
gs.Z	1175	1160	1363	1201	1299
tf.Z	842	1020	1139	893	1060
Mi	12	0	12	2	20
Mi-I	0,015	0	0,01	0,002	0,02
G/E-I	2,5	1,61	2,48	1,59	2,46
pMi		<0.0027		<0.0027	

df.Z = differenzierte Zellen des gesamten Präparates
gs.Z = gesamte Zellzahl
tf.Z = teilungsfähige Zellen
Mi = Mitosen
Mi-I = Mitose-Index (Zahl der Mitosen/zugehörige teilungsfähige Zellen)
G/E-I = G/E-Index (Anzahl der granulopoetischen Zellen/ Anzahl der erythropoetischen Zellen)
oZ = Kontrollpräparate ohne Zusatz von heterologem Serum
mZ = Präparate mit Zusatz von heterologem Serum

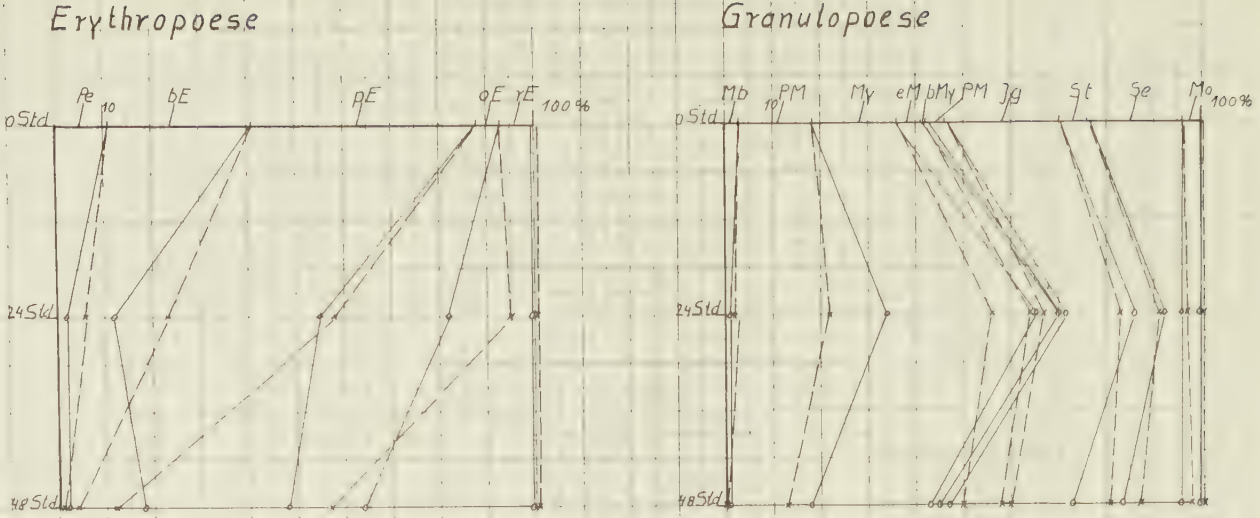

Abb. I: Reifungskurven von Be

Rote Reihe: Pe=Proerythroblast, bE=basophiler Erythroblast, pE=polychromatischer Erythroblast, oE=oxyphiler Erythroblast, rE=reifer Erythroblast.
Weiße Reihe: Mb=Myeloblast, Pm=Promyelozyt, My=Myelozyt, eMy=eosinophiler Myelozyt, bMy=basophiler Myelozyt, PM=Promonozyt, Jg=jugendlicher Myelozyt, St=Stabkerniger Myelozyt, Se=segmentkerniger Myelozyt, Mo=Monozyt.
x-----x Kulturen mit Fremdserum
o———o Kontrollen

Versuch II (Vu)

Die Erythropoese reifte in den Kulturen mit heterologem Serum innerhalb der ersten 24 Stunden schneller aus als in den Kontrollkulturen.
Nach 72 Stunden waren in den Kulturen mit heterologem Serum noch teilungsfähige Zellen vorhanden im Gegensatz zu den Kontrollkulturen (Abb. II).
Der Unterschied zwischen den Sideroblasten in den 24-Stunden-Präparaten der Kulturen mit heterologem Serum und den Präparaten der Kontrollkulturen war nicht signifikant.
Die Siderozyten haben nach 24 Stunden signifikant zugenommen.
Der Vergleich der Präparate mit heterologem Serum nach 24, 48 und 72 Stunden mit den zugehörigen Kontrollpräparaten ergab für die Mitosehäufigkeit der Erythropoese keinen signifikanten Unterschied.
In der Granulopoese traten in den 72-Stunden-Kulturen mit heterologem Serum signifikant weniger Mitosen auf als in den Kontrollen.

Tab. 3: Auswertungsergebnisse der Präparate von Vu

(Eisengehalt im Medium der Kontrollkulturen: 25,6 µg%;
Eisengehalt im Medium der Kulturen mit heterologem
Serum: 108,2 µg%)

	0^h	24^hoZ	24^hmZ	48^hoZ	48^hmZ	72^hoZ	72^hmZ
df.Z	2242	2000	1974	2065	2055	1993	2019
				Erythropoese			
Kernechtrot und Berliner Blau							
Sb.	35	125	133	-	-	-	-
pSb		> 0,01					
St	30	69	135	-	-	-	-
pSt		< 0,0027					
rZ	303	322	306	-	-	-	-
Pappenheim							
gs.Z	627	610	481	637	650	1306	419
tf.Z	607	353	217	72	67	11	46
Mi	12	18	13	6	2	2	2
Mi-I	0,02	0,05	0,06	0,08	0,037	0,18	0,04
pMi		> 0.01		> 0.01		> 0.01	
				Granulopoese			
gs.Z	1266	1136	1248	1165	1250	557	1433
tf.Z	794	905	1081	880	1044	435	965
Mi	15	11	21	13	8	7	3
Mi-I	0,02	0,01	0,02	0,01	0,007	0,02	0,003
G/E-I	2,02	1,86	2,59	1,83	1,93	0,426	3,49
pMi		> 0.01		> 0.01		< 0.01	

Sb = Sideroblasten

St = Siderozyten

rZ = Zellzahl, auf die die Sideroblasten, bzw. Siderozyten bezogen wurden (Erythroblasten + Sideroblasten)

Erklärung der übrigen Abkürzungen s. Tab. 2

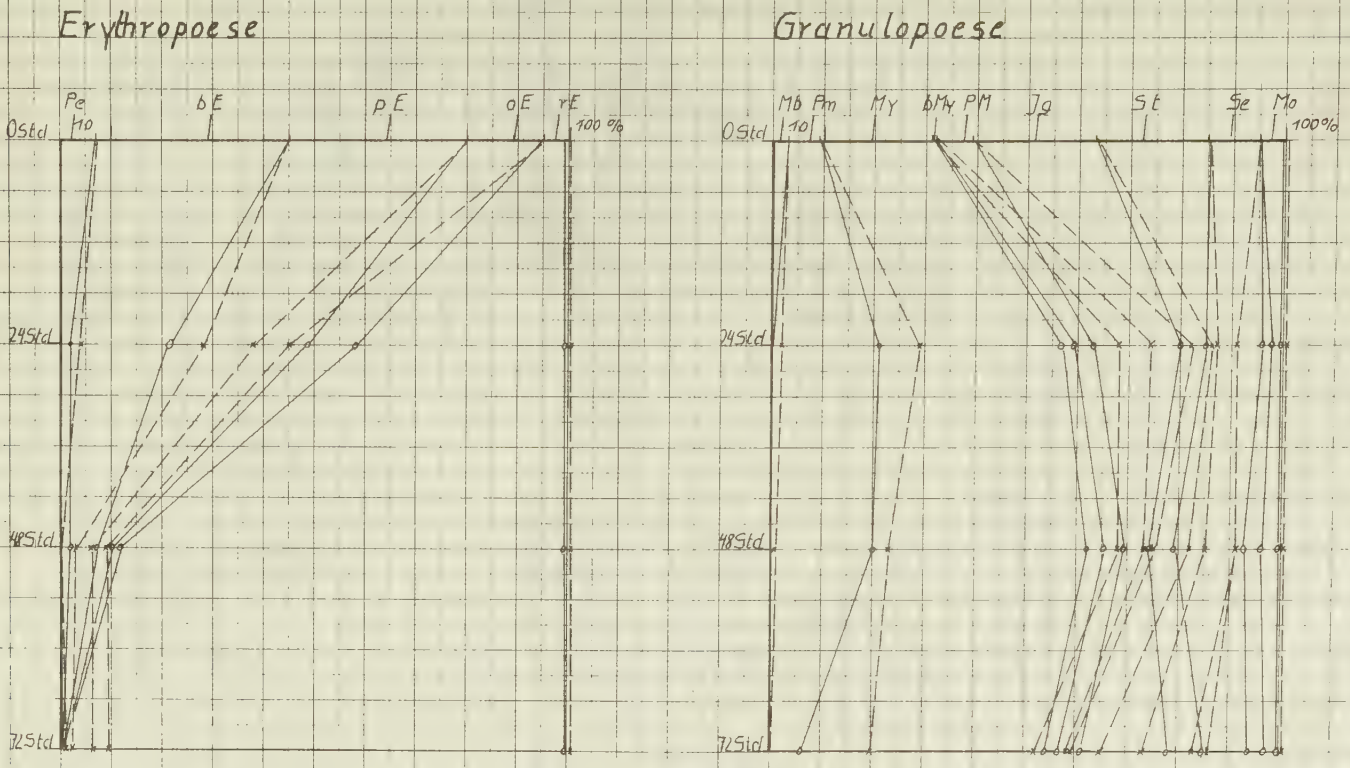

Abb. II: Reifungskurven von Vu (Erklärung der Abkürzungen s. Abb. I)

DIN A 4 210 x 297 mm

Versuch III (Ru)

Die Erythropoese reifte in den Kulturen mit heterologem Serum innerhalb der ersten 24 Stunden deutlich schneller aus als in den Kontrollkulturen (Abb. III).
In der Erythropoese enthielten die 24-Stunden-Kulturen mit heterologem Serum bei Ru signifikant mehr Mitosen als in den zugehörigen Kontrollkulturen.
In der Granulopoese waren in den 48-Stunden-Kulturen mit heterologem Serum signifikant mehr Mitosen enthalten als in den zugehörigen Kontrollkulturen.

Tab. 4: Auswertung der Präparate von Ru

(Eisengehalt im Medium der Kontrollkulturen: 18 µg%;
Eisengehalt im Medium der Kulturen mit heterologem
Serum: 104 µg%)

	0^h	24^hoZ	24^hmZ	48^hoZ	48^hmZ
df.Z	2034	2041	2084	2034	2059
		Erythropoese			
Pappenheim					
gs.Z	490	870	689	483	516
tf.Z	481	774	320	339	152
Mi	1	3	5	2	2
Mi-I	0,002	0,003	0,015	0,006	0,01
pMi		< 0,0027		> 0,01	
		Granulopoese			
gs.Z	1447	1070	1284	1414	1472
tf.Z	1062	1012	1249	1235	1161
Mi	2	9	21	1	12
Mi-I	0,001	0,008	0,016	0,0007	0,013
G/E-I	2,96	1,23	1,87	2,93	2,85
pMi		> 0,01		< 0,0027	

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 2

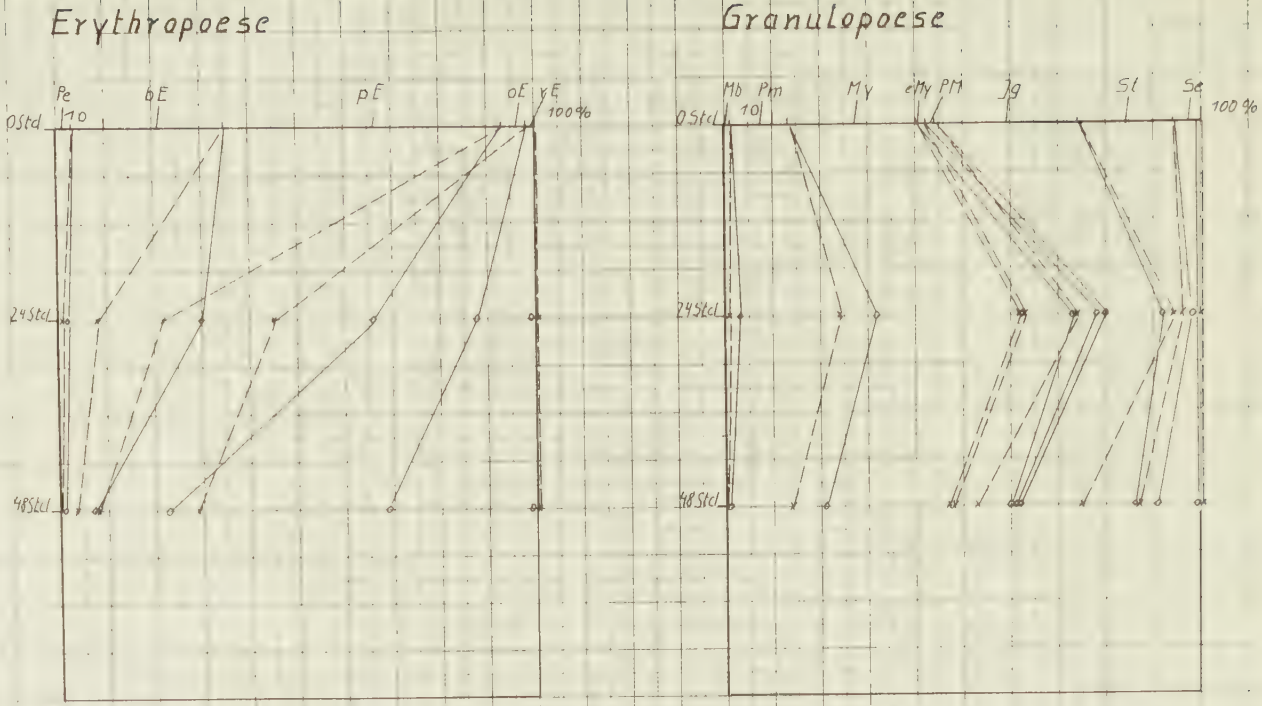

Abb. III: Reifungskurven von Ru (Erklärung der Abkürzungen s. Abb. I)

Versuch IV (Me)

Die Erythropoese reifte in den Kulturen mit heterologem Serum nach 48 Stunden schneller aus als in den Kontrollkulturen. Nach 72 Stunden enthielten die Kontrollkulturen mehr reife Erythroblasten als in den Kulturen mit heterologem Serum (Abb. IV).

In den Kontrollkulturen vermehrten sich die Sideroblasten von 0 bis 48 Stunden signifikant und waren nach 72 Stunden gegenüber 48 Stunden signifikant abgefallen. In den Präparaten mit heterologem Serum stiegen die Sideroblastenzahlen von 24 zu 48 Stunden signifikant an; sie waren nach 72 Stunden gegenüber 48 Stunden signifikant abgefallen. Der Vergleich zwischen den Präparaten mit heterologem Serum und den zugehörigen Kontrollpräparaten ergab nur für die Sideroblasten der 24-Stunden-Kulturen einen signifikanten Unterschied (Tab. 6).
Der Gehalt an Siderozyten konnte nicht eindeutig bestimmt und beurteilt werden, da die Ausstriche sehr unterschiedliche Mengen an Erythrozyten aufwiesen.
In der Erythropoese waren die Unterschiede der Mitosezahlen zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den Kontrollkulturen zu keinem Zeitpunkt der Auswertung signifikant.
In der Granulopoese waren die Unterschiede der Mitosehäufigkeit zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den Kontrollkulturen nicht signifikant.

Tab. 5: Auswertung der Präparate von Me

(Eisengehalt im Medium der Kontrollkulturen: 17,1 µg%;
Eisengehalt im Medium der Kulturen mit heterologem
Serum: 87,8 µg%)

	0^h	24^h_{oZ}	24^h_{mZ}	48^h_{oZ}	48^h_{mZ}	72^h_{oZ}	72^h_{mZ}
df.Z	2075	2056	2119	2070	2086	2098	2225
			Erythropoese				
Pappenheim und Berliner Blau							
Sb	4	26	15	43	78	18	38
St	0	4	4	11	12	18	11
rZ	438	679	636	514	850	849	939
gs.Z	438	679	636	514	850	849	939
tf.Z	247	323	303	185	227	107	168
Mi	3	10	4	3	2	1	1
Mi-I	0,01	0,04	0,01	0,02	0,009	0,009	0,006
pMi		> 0,01		>0,01		>0,01	
			Granulopoese				
gs.Z	1462	1189	1362	1525	1131	1152	1228
tf.Z	764	980	1017	1088	921	852	997
Mi	8	15	9	9	14	4	6
Mi-I	0,01	0,015	0,009	0,008	0,01	0,0047	0,006
G/E-I	3,34	1,75	2,18	2,97	1,35	1,36	1,31
pMi		>0,01		>0,01		>0,01	

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 2 und 3

Tab. 6: Statistische Prüfung der Veränderung der Siderobla sten

	0^h		24^h		48^h		72^h	
	Sb	rZ	Sb	rz	Sb	rZ	Sb	rz
oZ	4	438	26	679	43	514	18	849
mZ			15	636	78	850	38	939
p_I			< 0,01		> 0,01		> 0,01	
p_{II}		< 0,01		< 0,0027		< 0,0027		
p_{III}		> 0,01		< 0,0027		< 0,0027		

p_I = Signifikanz der Unterschiede zwischen den Siderobla stenzahlen in den Kulturen mit heterologem Serum und den Kontrollkulturen;

p_{II} = Signifikanz der Unterschiede zwischen den Siderobla sten in den Kontrollkulturen von 0^h zu 24^h, von 24^h zu 48^h und von 48^h zu 72^h;

p_{III} = Signifikanz der Unterschiede zwischen den Siderobla sten der Kulturen mit heterologem Serum von 0^h zu 24^h, von 24^h, von 24^h zu 48^h und von 48^h zu 72^h.

Erklärung der übrigen Abkürzungen s. Tab. 3

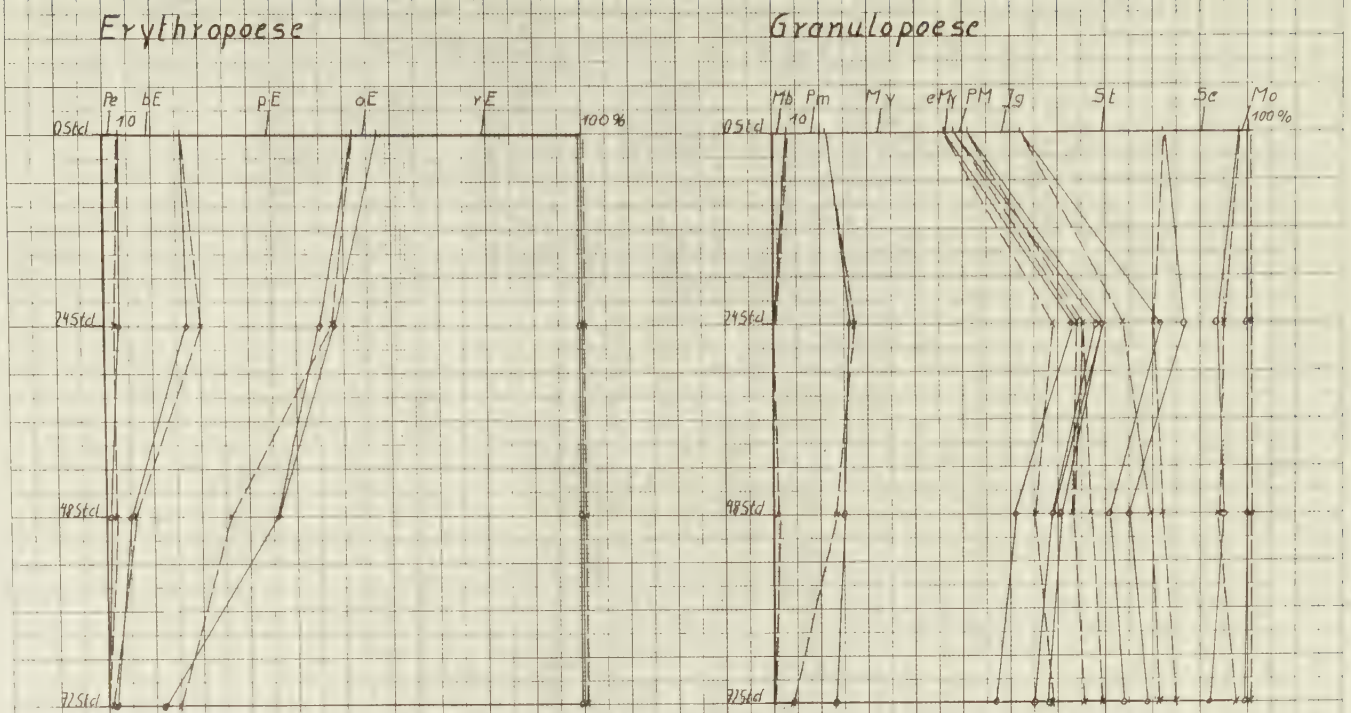

Abb. IV: Reifungskurven von Me (Erklärung der Abkürzungen s. Abb. I)

DIN A 4 210 x 297 mm

Versuch V (Ri)

Abbildung V zeigt, daß die reifen Erythroblasten in den Kulturen mit heterologem Serum in den ersten 24 Stunden gegenüber denen der Kontrollpräparate deutlich zunehmen. Die Sideroblasten vermehren sich in den Kulturen mit heterologem Serum zwischen 24 und 48 Stunden hochsignifikant und zwischen 48 und 72 Stunden signifikant. Es waren hochsignifikant mehr Sideroblasten in den Kulturen mit heterologem Serum als in den zeitlich entsprechenden Kontrollkulturen.
Die Siderozyten vermehrten sich in den Präparaten mit heterologem Serum zwischen 24 und 48 Stunden signifikant und zwischen 48 und 72 Stunden hochsignifikant. In den 48- und 72-Stunden-Kulturen mit heterologem Serum waren hochsignifikant mehr Siderozyten als in den zugehörigen Kontrollkulturen enthalten.
In den 48-Stunden-Kulturen mit heterologem Serum waren signifikant mehr Sideroblasten als Siderozyten vorhanden. Die 72-Stunden-Präparate mit heterologem Serum enthielten dagegen signifikant mehr Siderozyten als Sideroblasten (Abb. VI).
Bei dem Vergleich der Mitosezahlen in der Erythropoese waren in den 24-Stunden-Präparaten mit heterologem Serum signifikant mehr Mitosen als in den 24-Stunden-Kontrollkulturen.
In der Granulopoese war der Unterschied der Mitosehäufigkeit zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den zugehörigen Kontrollkulturen nicht signifikant.

Tab. 7: Auswertung der Präparate von Ri

(Eisengehalt im Medium der Kontrollkulturen: 14,4 µg%,
Eisengehalt im Medium der Kulturen mit heterologem
Serum: 87,2 µg%)

	0^h	24^hoZ	24^hmZ	48^hoZ	48^hmZ	72^hoZ	72^hmZ
df	2105	2073	2048	2015	2051	2024	2013
				Erythropoese			
Pappenheim und Berliner Blau							
Sb	0	0	15	0	117	2	88
St	0	0	5	0	35	3	135
rZ.	411	694	1060	413	862	426	460
gs.Z	411	694	1060	413	862	426	460
tf.Z	400	305	250	22	9	11	5
Mi	6	1	10	2	0	2	1
Mi-I	0,02	0,003	0,05	0,09	0	0,182	0,2
pMi		<0.01		>0.01		>0.01	
				Granulopoese			
gs.Z	1511	1267	834	1583	1103	1348	1476
tf.Z	863	980	712	939	811	998	753
Mi	19	15	11	7	16	9	4
Mi-I	0,02	0,02	0,01	0,007	0,02	0,009	0,005
G/E-I	3,68	1,83	0,787	3,58	1,28	3,4	3,2
pMi		>0.01		>0.01		>0.01	

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 2 und 3

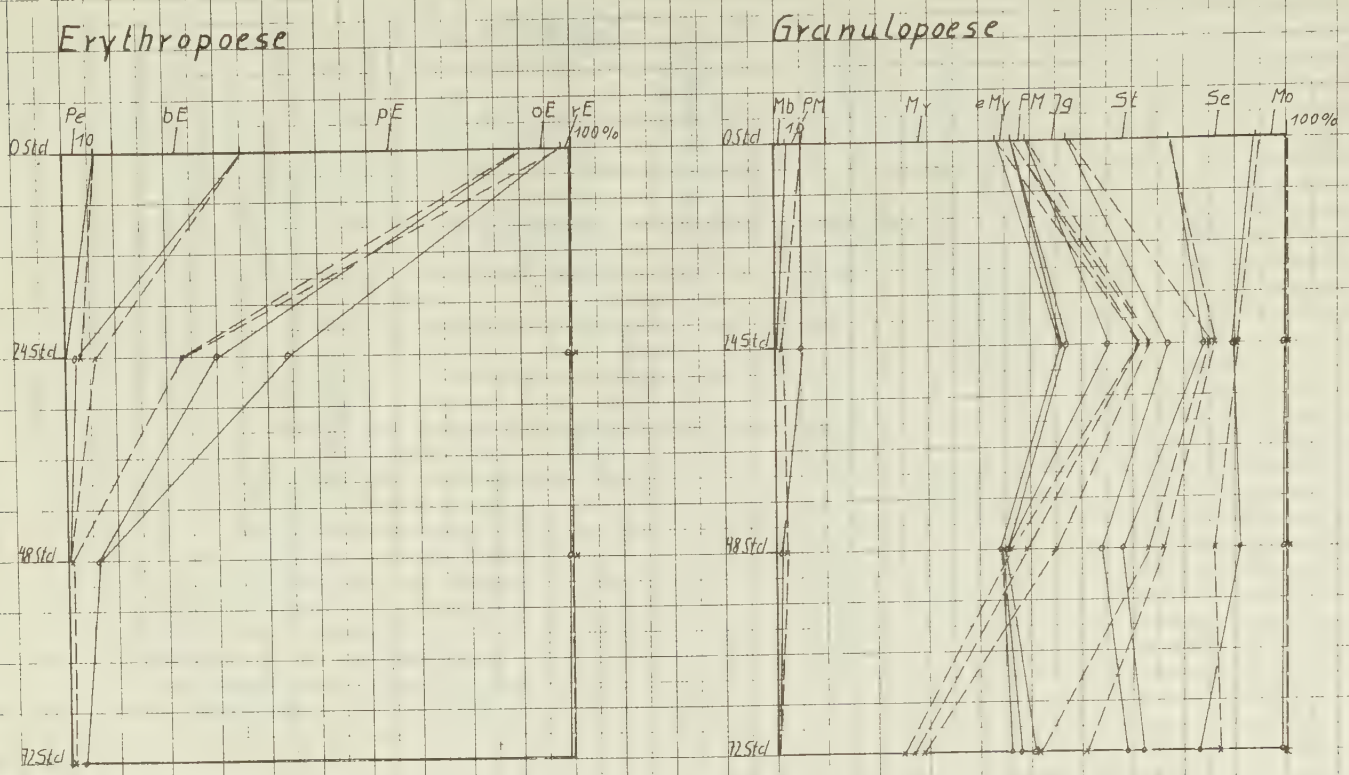

Abb. V: Reifungskurven von Ri (Erklärung der Abkürzungen s. Abb. I)

Tab. 8: Statistische Prüfung der Veränderungen der Sideroblasten des Versuches V

	0^h		24^h		48^h		72^h	
	Sb	rZ	Sb	rZ	Sb	rZ	Sb	rZ
oZ	-	411	-	694	-	413	2	426
mZ			15	1060	117	862	88	460
p_I			$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$	
p_{III}		$> 0{,}01$		$< 0{,}0027$		$< 0{,}01$		

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 3 und 6

Tab. 9: Statistische Prüfung der Veränderungen der Siderozyten des Versuches V

	0^h		24^h		48^h		72^h	
	St	rZ	St	rZ	St	rZ	St	rZ
oZ	0	411	0	694	0	413	3	426
mZ			5	1060	35	862	135	460
p_I			-		$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$	
p_{III}		-		$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$		

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 3 und 6

Erythropoese

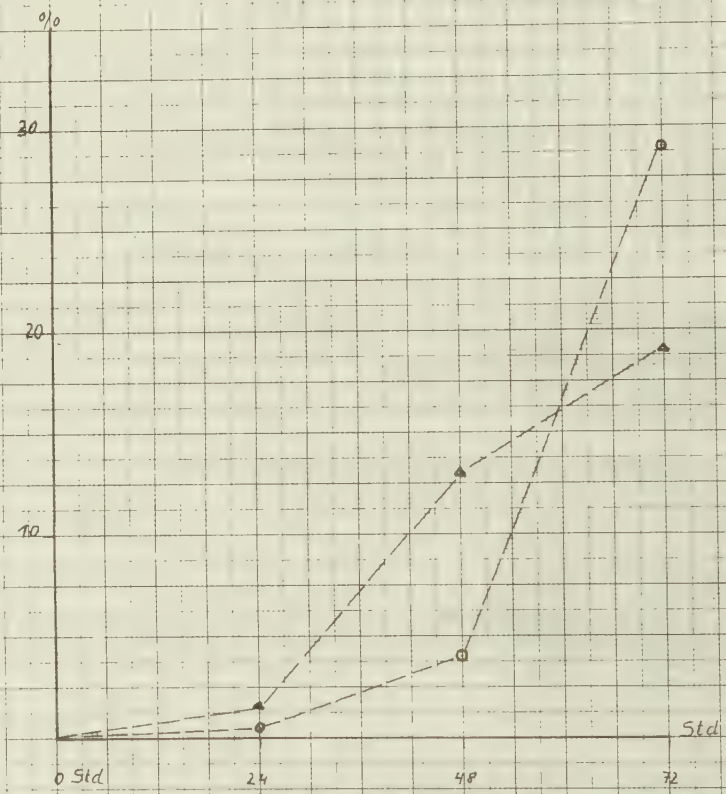

Abb. VI: Abhängigkeit der Sideroblasten und Siderozyten von der Kulturdauer bei Ri

△——————△ Sideroblasten

○----------○ Siderozyten

Din A 4 210 x 297 mm

Versuch VI (St)

Der Fall St ist ein Sonderfall, denn der Eisenspiegel im Medium der Kontrollkulturen liegt mit 178 µg% höher als der mit 148,2 µg% in den Kulturen mit heterologem Serum.
Die Erythropoese zeigte keine auffälligen Unterschiede der Reifung zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den Kontrollkulturen (Abb. VII).

Die Sideroblasten nahmen in den ersten 24 Stunden sowohl in den Kontrollkulturen als auch in den Kulturen mit heterologem Serum ab; diese Abnahmen waren hochsignifikant. In den Kulturen mit heterologem Serum nahmen die Sideroblasten zwischen 24 Stunden und 48 Stunden wieder signifikant zu; bis zum 72-Stunden-Ausstrich waren die Sideroblasten erneut signifikant abgefallen. In den Kontrollkulturen nahmen die Sideroblasten zwischen 24 Stunden und 48 Stunden ebenfalls signifikant zu. Die Abnahme der Sideroblasten zwischen 48 Stunden und 72 Stunden war gering und nicht signifikant. Der Vergleich der Sideroblastenzahlen zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den Kontrollkulturen ergab, daß bei 24 Stunden die Präparate mit heterologem Serum, bei 48 Stunden und 72 Stunden die Präparate mit autologem Serum, d.h. die mit dem höheren Eisengehalt im Medium, signifikant mehr Sideroblasten enthielten.
Der Anteil an Siderozyten konnte nicht eindeutig bestimmt werden, da der Gehalt an Erythrozyten in den differenzierten Stellen der Ausstriche zu stark schwankte.
In den Präparaten mit heterologem Serum und in den Kontrollpräparaten wurde sehr viel freies Eisen gesehen.
In den Präparaten von St wurden im Originalpräparat, im 24-Stunden-Kontrollpräparat und in den Ausstrichen der 24- und 48-Stunden-Kulturen mit heterologem Serum Promonozyten differenziert, die Berliner Blau-angefärbte Granula enthielten.

In den 72-Stunden-Kontrollpräparaten enthielten 66% der Myelozyten und 10% der Monozyten mit Berliner Blau angefärbte Granula. In den 72-Stunden-Präparaten mit heterologem Serum wurden an den differenzierbaren Stellen in 50% der eosinophilen Myelozyten und in 8,4% der Monozyten mit Berliner Blau angefärbte Granula entdeckt.

Die Mitose-Indices zeigten weder in der Erythropoese noch in der Granulopoese signifikante Unterschiede zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den zugehörigen Kontrollkulturen.

Tab. 10: Auswertung der Präparate von St

(Eisenspiegel im Medium der Kontrollpräparate: 178 µg%;
Eisenspiegel im Medium der Kulturen mit heterologem
Serum: 148,2 µg%)

	0^h	24^hoZ	24^hmZ	48^hoZ	48^hmZ	72^hoZ	72^hmZ
df.Z	1958	2013	2031	2054	2113	1412	1357
Erythropoese							
Pappenheim und Berliner Blau							
Sb	383	144	290	156	125	411	186
St	53	52	93	47	30	76	(36)
rZ	688	1093	1122	299	311	844	896
gs.Z	688	1093	1122	1061	983	844	896
tf.Z	387	445	411	55	19	1	0
Mi	20	17	6	2	1	0	0
Mi-I	0,05	0,04	0,01	0,04	0,05	0	0
pMi		> 0,01		> 0,01			
Granulopoese							
gs.Z	1070	750	726	924	945	483	390
tf.Z	548	612	563	758	508	311	298
Mi	4	16	10	5	4	1	1
Mi-I	0,007	0,03	0,02	0,005	0,008	0,003	0,004
G/E-I	1,55	0,685	0,647	0,867	0,961	0,574	0,434
pMi		> 0,01		> 0,01		> 0,01	

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 2 und 3

Tab. 11: Statistische Prüfung der Veränderungen der Sideroblasten

	0^h		24^h		48^h		72^h	
	Sb	rZ	Sb	rZ	Sb	rZ	Sb	rZ
oZ	383	688	144	1093	156	299	411	844
mZ			290	1122	125	311	186	896
p_I			$< 0{,}0027$		$< 0{,}01$		$< 0{,}0027$	
p_{II}		$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$		$> 0{,}01$		
p_{III}		$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$		$< 0{,}0027$		

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 3 und 6

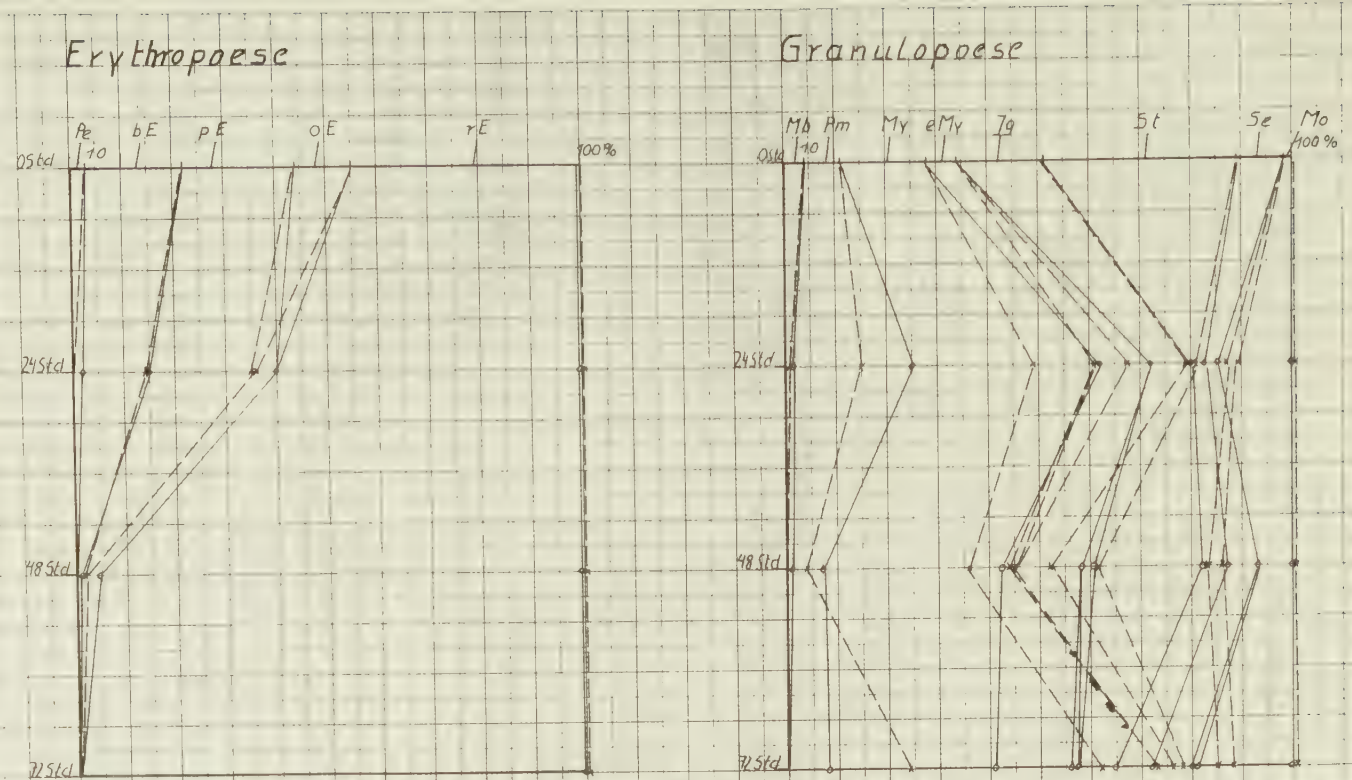

Abb. VII: Reifungskurve von St (Erklärung der Abkürzungen s. Abb.I)

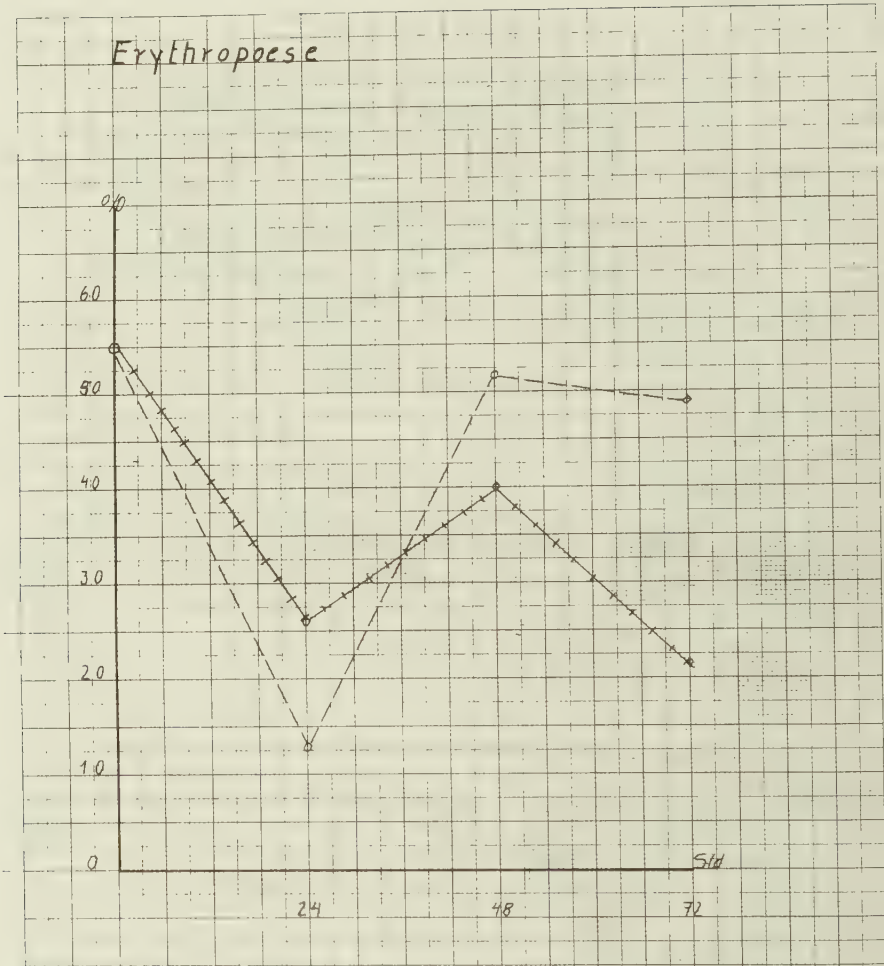

Abb. VIII: Prozentualer Anteil der Sideroblasten an der roten Reihe in Abhängigkeit von der Kulturdauer bei St

o+++++++o Kulturen mit heterologem Serum

o- - - - -o Kontrollen

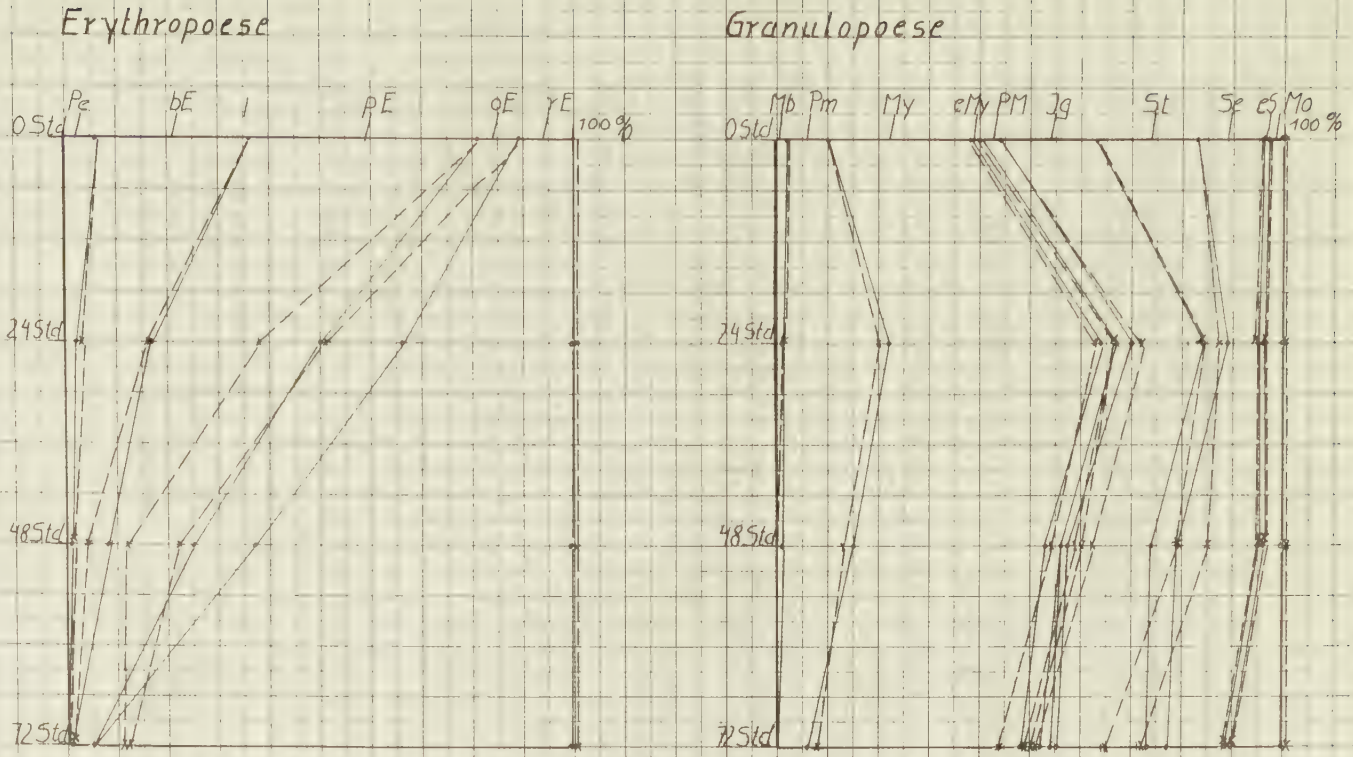

Abb. IX: Mittelwertskurve der Reifung der ersten fünf Versuche (Be, Vu, Ru, Me und Ri)
(Erklärung der Abkürzungen s. Abb. I)

Zusammenfassung der Ergebnisse aller 6 Versuche

Abgesehen vom Sonderfall St, der später besprochen wird, reiften die Erythroblasten in 4 von 5 Versuchen (Be, Ru, Vu, Ri) in den ersten 24 Stunden in den Kulturen mit erhöhtem Eisengehalt durch heterologes Serum schneller aus als in den Kontrollkulturen. Im 4. Versuch (Me) reiften die Erythroblasten erst nach 48 Stunden aus (Abb. I, II, III, IV und V).

Die Mittelwertskurve der 5 Versuche (Be, Ru, Vu, Ri und Me) (Abb. IX) zeigte, daß in den Kulturen mit und ohne Fremdserum die reifen Erythroblasten überwiegend auf Kosten der polychromatischen Erythroblasten zunehmen. Bei 48 Stunden lag die Reifungskurve der Kulturen mit heterologem Serum bei den basophilen Erythroblasten weiter links als die der Kontrollkulturen. Nach 72 Stunden entsprach die Abnahme der oxyphilen und basophilen Erythroblasten in den Kulturen mit heterologem Serum der in den Kontrollkulturen. Die Zahl der polychromatischen Erythroblasten veränderte sich zwischen 48 Stunden und 72 Stunden in den Kulturen mit heterologem Serum kaum, während sie in den Kontrollkulturen weiter abnahm. Daraus resultierte ein relativ höherer Anteil an reifen Erythroblasten in den Kontrollkulturen nach 72 Stunden.
Im Sonderfall St (der Eisengehalt im Medium der Kontrollkulturen war mit 178 μg% höher als in den Kulturen mit heterologem Serum mit 148,2 μg%) unterschieden sich die Reifungskurven der Erythropoese (Abb. VII) in den Kulturen mit heterologem Serum und in den Kontrollkulturen nicht wesentlich voneinander.
Der Mittelwert der G/E-Indices von Be, Ru, Vu, Ri und Me (Tab. 12) in den Kulturen mit heterologem Serum nahm von 0 Stunden bis zu 48 Stunden ab und stieg nach 72 Stunden wieder annähernd auf den Ausgangswert an. Der Mittelwert der G/E-Indices der Kontrollkulturen fiel nach

24 Stunden ab, erreichte nach 48 Stunden wieder etwa den Ausgangswert und fiel nach 72 Stunden erneut ab (Tab. 12). Im Fall St zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen dem G/E-Index der Kultur mit heterologem Serum und dem der zugehörigen Kontrollkultur (Tab. 12).

Tab. 12: G/E-Indices

kms	0^h	24^h_{oZ}	24^h_{mZ}	48^h_{oZ}	48^h_{mZ}	72^h_{oZ}	72^h_{mZ}
Be	2,5	1,61	2,48	1,59	2,46	-	-
Vu	2,02	1,86	2,59	1,83	1,93	0,426	3,49
Ru	2,96	1,23	1,87	2,93	2,85	-	-
Me	3,34	1,75	2,18	2,97	1,35	1,36	1,31
Ri	3,68	1,83	0,787	3,58	1,28	3,4	3,2
ar.M.	2,9	1,658	1,981	2,58	1,974	1,729	2,667
St	1,55	0,685	0,647	0,867	0,961	0,574	0,434

ar.M. : arithmetisches Mittel

Erklärung der übrigen Abkürzungen s. Tab. 1

Die Mitose-Indices der Erythropoese der Kulturen mit heterologem Serum und der Kontrollkulturen entsprachen nach 24 Stunden im Durchschnitt denen der Originalpräparate. Nach 48 Stunden sanken sie in den Kulturen mit heterologem Serum ab und stiegen in den Kontrollkulturen über den Ausgangswert an (Tab. 13).
Die Mitose-Indices waren nach 72 Stunden nicht mehr repräsentativ, da nicht mehr genug teilungsfähige Zellen vorhanden waren; es fällt jedoch auf, daß die Mitose-Indices im Durchschnitt in den Kontrollkulturen doppelt so hoch lagen wie in den Kulturen mit heterologem Serum. Im Sonderfall St fand sich kein deutlicher Unterschied zwischen dem Mitose-Index der Kulturen mit Fremdserum und dem der zugehörigen Kontrollkulturen (Tab. 13).

Tab. 13: Mitose-Indices der Erythropoese

Kms	0^h	$24^h oZ$	$24^h mZ$	$48^h oZ$	$48^h mZ$	$72^h oZ$	$72^h mZ$
Be	0,043	0,005	0,002	0,007	0,007	-	-
Vu	0,02	0,05	0,06	0,08	0,037	0,18	0,04
Ru	0,002	0,003	0,015	0,006	0,01	-	-
Me	0,01	0,04	0,01	0,02	0,009	0,009	0,006
Ri	0,02	0,003	0,05	0,09	0,0	0,182	0,2
ar.M.	0,019	0,02	0,027	0,040	0,013	0,124	0,082
St	0,05	0,04	0,01	0,04	0,05	0	0

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 1 und 12

Karyologische Kurven konnten für die Erythroblasten wegen der geringen Anzahl der Mitosen nicht angefertigt werden. Es zeigte sich jedoch, daß die frühen Metaphasen in den Kulturen mit heterologem Serum am häufigsten waren. Dann kamen - in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit - die späten Metaphasen, die Telophasen, am seltensten wurden Anaphasen gesehen. In den Kontrollkulturen verhielten sich die Mitosen der Erythroblasten uneinheitlich, so daß hier keine Aussage darüber gemacht werden kann. Zusammenfassend kann für die Erythropoese gesagt werden, daß in den Kulturen mit heterologem Serum nach 48 Stunden die Reifungsförderung vermindert ist und die Regeneration abgenommen hat. Im Sonderfall St bewirkte der Zusatz von heterologem Serum, also die Senkung des Eisengehaltes in der Kultur, keine Änderung der Reifung in der Erythropoese.

Sideroblasten und Siderozyten traten in den Kulturen mit höherem Eisenspiegel signifikant häufiger auf als in den zugehörigen Kontrollpräparaten. Dieses Ergebnis bestätigen auch die Kulturen im Sonderfall St. Die Anzahl der Sideroblasten stieg bei den substituierten Eisenmangelanämien bis zu einem Maximum bei 48 Stunden an. Nach 48 Stunden nahm die Zuwachsrate ab oder wurde negativ. Die Siderozyten dagegen, die in einem Fall zu beurteilen waren, erreichten ihre stärkste Zuwachsrate zwischen 48 Stunden und 72 Stunden (Abb. VI). Der Anteil der Sideroblasten an den Erythroblasten scheint hier von der Eisenkonzentration als Transferrinkomplex abhängig zu sein (Abb. VI, VIII und X; Tab. 6, 8 und 11). Ein ähnliches Ergebnis wurde durch eine Versuchsanordnung mit 400 µg% Eisen als anorganischem Salz im Medium erreicht (WERNER).

Erythropoese

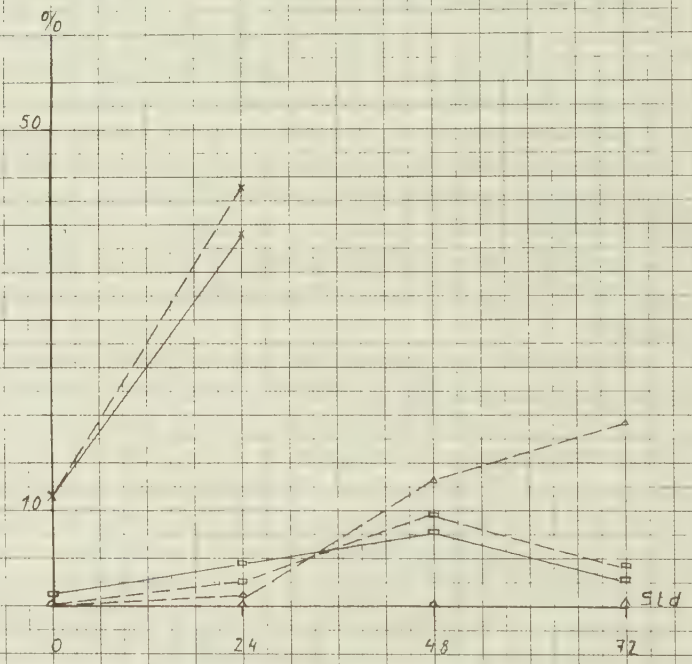

Abb. X: Prozentualer Anteil der Sideroblasten an der roten Reihe bei Vu, Me und Ri in Abhängigkeit von der Kulturdauer

x = Vu □ = Me △ = Ri

– – – – – Kulturen mit heterologem Serum

——— Kontrollen

Made in W.-Germany

Der durchschnittliche Mitose-Index der Granulopoese bei Be, Ru, Vu, Ri und Me (Tab. 14) fiel in den Kulturen mit heterologem Serum erst nach 72 Stunden um das 3fache ab.

Tab. 14: Mitose-Index der Granulopoese

Kms	0^h	24^hoZ	24^hmZ	48^hoZ	48^hmZ	72^hoZ	72^hmZ
Be	0,015	0	0,01	0,002	0,02	-	-
Vu	0,02	0,01	0,02	0,01	0,007	0,02	0,003
Ru	0,001	0,008	0,016	0,0007	0,013	-	-
Me	0,01	0,02	0,009	0,008	0,01	0,0047	0,006
Ri	0,02	0,01	0,007	0,02	0,009	0,005	-
ar.M.	0,013	0,0096	0,0124	0,0081	0,012	0,0099	0,003
St	0,007	0,03	0,02	0,005	0,008	0,003	0,004

Erklärung der Abkürzungen s. Tab. 1 und 12

Der Mitose-Index weist auf eine vermehrte Regeneration der Granulopoese in den Kulturen mit erhöhtem Eisengehalt bis 48 Stunden gegenüber den Kontrollkulturen hin, wie sie auch in Abb. IX angedeutet sichtbar wird.

In der Granulopoese wurden aus 101 Mitosen der Kontrollkulturen und aus 144 Mitosen der Kulturen mit heterologem Serum karyologische Vergleichskurven angefertigt. Dabei fiel das Verhalten der Telophasen auf, die in den Kulturen mit heterologem Serum um 50% seltener auftraten als in den zugehörigen Kontrollen.
Aus dem Verhalten der Reifungs-Mittelwertskurven der Granulopoese, erst die Verlagerung nach rechts nach 24 Stunden und nach links nach 48 und 72 Stunden - kann auf eine Reifungsförderung der Granulopoese in den Kulturen

mit heterologem Serum geschlossen werden (Abb. IX). Dieses Verhalten im Zusammenhang mit dem nach 24 und 48 Stunden gegenüber den Kontrollkulturen erhöhten Mitose-Index in den Kulturen mit heterologem Serum spricht für eine mäßige Proliferationsförderung der Granulopoese in den Kulturen mit höherem Eisenspiegel (Tab. 14).

Im Sonderfall St (Versuch VI) fiel der geringe Unterschied des Mitose-Index der Granulopoese zwischen den Kulturen mit heterologem Serum und den zugehörigen Kontrollkulturen auf (Tab. 14). Die Reifungskurve der Granulopoese verlief hier uneinheitlich (Abb. VII).

Granulopoese

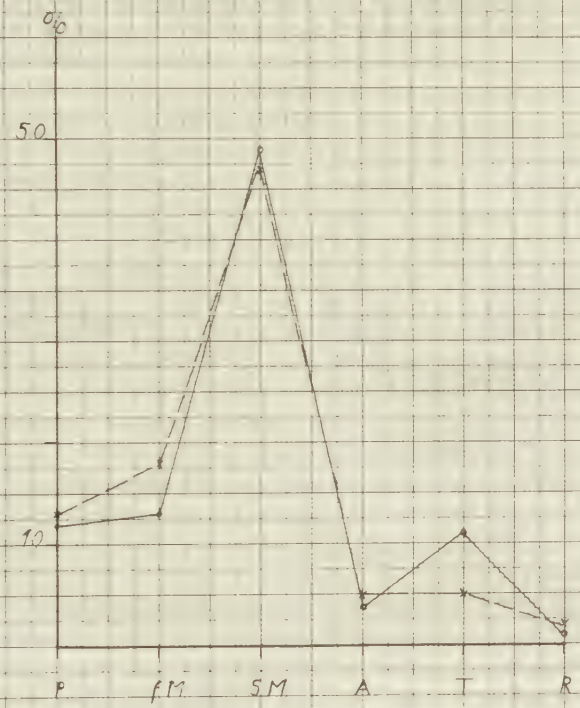

Abb. XI: Karyologische Kurve

P = Prophase; fM = frühe Metaphase; sM = späte Metaphase; A = Anaphase; T = Telophase; R = Rekonstruktionsphase

x - - - - - x Kulturen mit heterologem Serum, 144 Mitosen

o---------o Kontrollen, 101 Mitosen

Made in W.-Germany

Diskussion

Die Proliferation menschlicher Knochenmarkzellen bei Eisenmangelzuständen wurde nach Zugabe von Eisen als Transferrinverbindung in vitro geprüft. Es fand sich ein Abfall des Mitose-Index der Erythropoese (Tab. 13) und eine Reifungsförderung der Erythroblasten (Abb. IX) gegenüber den Kontrollkulturen bis 48 Kulturstunden.
In den Kulturen von Normalpersonen nehmen nach BOLL und MERSCH die Werte der Mitoseindices im Laufe der Kulturzeit ab, während sie bei Eisenmangelanämien bis 48 Stunden gleich bleiben. Der Anteil der reifen Erythroblasten ist nach 72 Stunden in den Kulturen von Patienten mit Eisenmangelanämien höher als in den Kulturen von Normalpersonen (BOLL und MERSCH). Der Vergleich der Ergebnisse von BOLL und MERSCH mit unseren deutet darauf hin, daß die Normalisierung des Eisenspiegels in Kulturen von Eisenmangelanämien durch heterologe Sera mit hohem Eisengehalt die Erythropoese dieser Kulturen normalisiert. KEHR substituierte mit anorganisch gebundenem Eisen (Ferrlecit^{R}) in ähnlicher Konzentration und erzielte keine Wirkung auf die Proliferation der Erythropoese. Dieser von uns abweichende Befund berechtigt zu der Annahme, daß nur organisch gebundenes Eisen in der Erythropoese genutzt wird.
Das zweite bemerkenswerte Ergebnis der hier vorliegenden Arbeit ist der Einbau von lichtmikroskopisch nachweisbarem granulären Eisen mit Hilfe der Berliner Blau-Reaktion in Erythroblasten. Für den Einbau von Eisen in Erythroblasten in vitro scheint nach unseren Ergebnissen der Eisensättigungsgrad des Transferrins von entscheidender Bedeutung zu sein (Abb. VI, VIII und X; Tab. 1): Bis 48 Stunden nehmen die Sideroblasten zu, die später zugunsten der Siderozyten wieder abnehmen (Abb. VI, X). Die Zunahme der Siderozyten nach 48 Kulturstunden läßt sich durch die Ausreifung der Erythropoese gut erklären. Unterstützt wird die Annahme, daß sich der Sideroblastenzuwachs direkt proportional zum Eisensättigungsgrad des Transferrins im Serum verhält durch den Versuch VI (St), bei dem durch

Senkung des Eisengehaltes von 178 µg% auf 148,2 µg% durch Fremdserum im 72-Stunden-Präparat der Kontrollen signifikant mehr Sideroblasten waren als in den Kulturen mit heterologem Serum (Abb. VIII, Tab. 11).

Zu diesen Befunden stehen die Ergebnisse von JANDL und Mitarbeitern im Gegensatz. Sie maßen unter Verwendung von ^{59}Fe bei einem Eisensättigungsgrad des Transferrins zwischen 10% und 60% einen von der Eisenkonzentration unabhängigen Einbau des ^{59}Fe in Humanretikulozyten. Auch MORGAN und LAURELL sowie GANZONI fanden keine Abhängigkeit des ^{59}Fe-Einbaus in Kaninchen- bzw. Rattenretikulozyten vom Eisentransferrinsättigungsgrad, den sie zwischen 10% und 100% variierten. Beim Vergleich der Versuchsanordnungen fällt auf, daß JANDL und Mitarbeiter, MORGAN und Mitarbeiter und auch GANZONI mit gewaschenen und vor Versuchsbeginn auf 0° C abgekühlten Retikulozyten arbeiteten, die während des Versuches bei 37° mit ^{59}Fe-Transferrin inkubiert wurden. Jedoch läßt sich ein Eiseneinbau in Retikulozyten nicht mit Eisenaufnahme aus Transferrin in Erythroblasten, durch Berliner Blau nachweisbar, in direkten Vergleich setzen.

Daß Einfrierung das Verhalten der Knochenmarkzellen in vitro verändert, zeigt eine Arbeit von BOLL und COLLMANN. Sie fanden nach Kältevorbehandlung die Proliferation der Erythroblasten angeregt. Außerdem hatte durch diese Vorbehandlung die Fragilität der Erythroblasten zugenommen, was auf eine Schädigung der Zellmembran schließen läßt. Wenn man davon ausgeht, daß Eisen aktiv durch die Zellmembran transportiert wird und sich mit JANDL, KATZ und anderen Autoren vorstellt, daß Eisenrezeptoren an der Außenseite der Zellmembran vorhanden sind, könnten diese durch die Kältevorbehandlung beeinträchtigt werden. Als weitere mögliche Ursache kommt eine Beeinflussung, u.U. Stimulie-

rung, der am aktiven Eisentransport beteiligten Enzyme durch das radioaktive ^{59}Fe infrage. GANZONI, HAHN und SPÄTI wiesen nach, daß Retikulozyten normaler und anämischer Ratten aus einem Transferrinangebot, das zu gleichen Teilen ^{59}Fe und ^{56}Fe enthielt, das heiße Eisen (^{59}Fe) deutlich schneller einbauten als das kalte Eisen (^{56}Fe).

In der Granulopoese der hier untersuchten Kulturen verhielten sich die Mitose-Indices, die G/E-Indices und die mittlere Reifungskurve (Tab. 12 und 14; Abb. IX) zu allen Kulturzeiten mit substituiertem Transferrineisen annähernd so wie die von BOLL beschriebenen Kulturen von Normalpersonen. Eine geringe Stimulierung von Reifung und Regeneration liegt vor.
Die Zusammenfassung der einzelnen Befunde zeigt die Normalisierung der Proliferation der Erythropoese in Knochenmarkkulturen von Personen mit Eisenmangelanämien durch die Substitution mit organisch gebundenem Eisen als Transferrin.
Im Gegensatz dazu wird die Proliferation der Erythropoese in Knochenmarkkulturen nach Substitution von anorganisch gebundenem Eisen (Ferrlecit^{R}) in entsprechenden Konzentrationen nicht beeinflußt (KEHR).

Zusammenfassung

Ausstriche von Knochenmarkkulturen von 5 Fällen mit Eisenmangelanämie wurden nach Zusatz von heterologem Serum mit Eisenspiegeln zwischen 235 µg% und 198 µg% bis zu 72 Stunden differenziert. Knochenmarkkulturen eines Falles mit sideroachrestischer Anämie wurde nach Zusatz von heterologem Serum mit normalem Eisenspiegel ebenfalls 72 Stunden ausgewertet. Die Differenzierung und Auszählung der Zellen im Originalpräparat nach 24 Stunden, 48 Stunden und 72 Stunden ergab im Vergleich mit den Kontrollkulturen, daß

1) die Proliferation der Erythropoese bei Eisenmangelanämien sich durch Zusatz von Transferrin-gebundenem Eisen in vitro normalisieren läßt,

2) bezüglich Reifung und Regeneration die Granulopoese sich unter den beschriebenen Bedingungen ebenfalls zu normalisieren scheint,

3) das Auftreten von Berliner Blau-angefärbten Sideroblästen und Siderozyten im direkten Zusammenhang mit dem vorhandenen organisch gebundenen Eisen steht.

Literaturverzeichnis

Begemann, H.	Allgemeine Grundlagen der klinischen Hämatologie, S. 37. Thieme 1970
Begemann, H.	Praktische Hämatologie, 3. Aufl., S. 284 "Darstellung der Siderocyten und Sideroblasten". Georg Thieme Verlag, Stuttgart
Bessis, M. et Breton-Gorius, J.	Le cycle du fer dans l'organisme revelé par le microscope électronique. Sem. Hôp. XX, 2173 (1957)
Bessis, M. et Breton-Gorius, J.	L'ilot érythroblastique et la rhophéocytose dans l'anémie ferriprive. Rev. Hemat. 15, 233 (1960)
Bessis, M. et Jensen, W.	Sideroblastic Anaemia, Mitochondria and Erythroblastic Iron. Symposium. Brit. J. Haemat. 11, 49 (1965)
Boll, I.	Granulocytopoese unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. S. 8ff, S. 40ff Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1966

Boll, I. und Mersch, G. — Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik der normalen und pathologischen Erythropoese in vitro. Blut XVII, 193 (1968)

Boll, I. — Persönliche Mitteilung

Boll, I. und Collmann, H. — Untersuchungen zur Proliferationskinetik der Erythropoese von gefrierkonserviertem Knochenmark in vitro. Blut XXV, 265 (1972)

Douglas, A. and Dacie, J. — The Incidence and Significance of Iron-Containing Granules in Human Erythrocyts and their Precursors. J. clin. Path. 6, 307 (1953)

Ellis, C., Jansen, W. and Westerman, M. — Marrow Iron, An Evaluation of Depleted Stores in a Series of 1332 Needle Biopsies. Am. intern. Med. 61, 44 (1964)

Fletscher, J. — Variation in the Availability of Transferrin-Bound Iron for Uptake by Immature Red Cells. Clin. Sci. 37, 273 (1969)

Ganzoni, A. M. — Kinetik und Regulation der Erythrocytenproduktion, S. 60ff. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1970)

Ganzoni, A., Hahn, D. and Späti, B. — Plasma Iron Transport: Absence of an uniform System. Blut XXIV, 269 (1972)

Götze, Ch., Schmerlinski, E. und Heinrich, H. — Cytochemie des Nichthämoglobineisens in Knochenmarkzellen und intestinale Eisenresorption bei verschiedenen Anämien des Kindesalters. Msch. Kinderheilk. 119, 13 (1971)

Grüneberg, H. — Siderocytes: A new kind of Erythrocytes. Nature 148, 114 (1941)

Heilmeyer, L., Keiderling, W. und Wöhler, F. — Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. D.M.W. 83, 1965 (1958)

Hershko, Ch., Akarsai, A., Eylon, L. and Izak, G. — The Effect of Chronic Iron Defeciency on some Biochemical Functions of the Human Hemopoetic Tissue. Blood, 36, 3 (1970)

Hutchison, H. — The Significance of Stainable Iron in Sternal Marrow Sections. Blood, 8, 236 (1953)

Jandl, J., Imman, I., Simmons, R. and Allen, D. — Transfer of Iron from Serum Iron-Binding Protein to Human Reticulocytes. J. clin. Invest., 38, 161 (1959)

Jandl, J., Katz, J.	The Plasma-To-Cell Cycle of Transferrin. J. clin. Invest. 42, 314 (1963)
Kaplan, E., Zuelzer, W. and Mouriquand, C.	A Study of Nonhemoglobin Iron in Marrow Normoblasts. Blood, IX, 203 + 213 (1954)
Kehr, J.	Die Einwirkung von Eisen auf menschliches Knochenmark in vitro. Inaugural-Dissertation Berlin 1970
Kneifel, P.	Verteilung und Gehalt von Eisengranula in Sideroblasten und Siderocyten in der Knochenmarkkultur bei der Berliner Blau-Reaktion. Inaugural-Dissertation Berlin 1970
MacDonald, R., Endo, H. and Pechet, S.	Studies of Experimental Hemochromatosis. Arch. Path. 85, 366 (1968)
Morgan, E.H., Laurell, C.B.	Studies on the exchange of iron between transferrin and reticulocytes. British J. Haemat. 9, 471 (1963)
Morgan, E.H., Huehns, E.R. and Finch, C.A.	Iron reflux from reticulocytes and bone marrow cells in vitro. Am. J. Physiol. 210, 579 (1966)

Rapoport, S. M. — Medizinische Biochemie. 5. Aufl., VEB, Volk und Gesundheit, Berlin 1969

Ringelhann, B., Laub, M. — Über die chronische Eisenmangelkrankheit auf Grund mehrjähriger Beobachtungen bei 154 Kranken. Act. Med. Acad. Sci. Hung. XX, 263 (1964)

Shoden, A., Cabrio, B. and Finch, C. — The Relationship between Ferritin and Hemosiderin in Rabbits and Man. J. Biol. Chem. 204, 823 (1953)

Stobbe, H. — Hämatologischer Atlas. 3. Aufl., Akademie-Verlag, Berlin 1970

Tanaka, Y. — Bidirectional Transport of Ferritin in Guineapig Erythroblasts in Vitro. Blood, 35, 793 (1970)

Tanaka, Y., Brecher, G. — Micropinocytotic Ferritin in Erythroid Cells: Species Dependency and Relation to Serum Iron Levels. Blood, 38, 431 (1971)

Trubowitz, S. — The Quantitative Estimation of Nonheme Iron in Human Marrow Aspirates. Am. J. clin. Path. 54, 220 (1970)

Weinfeld, A., Hansen, H. — Further Studies on the Interrelationship between Hemosiderin and Sideroblast in Bone Marrow Smears. Act. Med. Scand. 171, 1 (1962)

Werner, F. — Inaugural-Dissertation in Vorbereitung

Documenta Geigy — Acta clinica 7 Basel

Studie im Rahmen der Assoziation Hämatologie EURATOM - GSF, Nr. 031 - 64 - 1 BIAD.

Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Frau Professor Dr. med. Irene Boll herzlichen Dank für die Überlassung des Themas und für die geduldige Unterstützung während seiner Bearbeitung.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Hans-Joachim Belitz vom Humangenetischen Institut der Freien Universität Berlin danke ich für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Ich, Bernd-Rüdiger Suchy, bin als Sohn des Arztes Dr. med. Herbert Suchy und dessen Ehefrau Susanne, am 16.IV.1941 in Goldap/Ostpreußen geboren.
Nach der Flucht über das Sudetenland kamen wir nach Altenau im Oberharz. Von März 1947 an ging ich dort zur Volksschule. 1951 bis 1958 besuchte ich als Fahrschüler die Oberschule in Clausthal-Zellerfeld und wechselte dann auf die Christian-Schule in Hermannsburg, die ich Ende der elften Klasse verließ.
Anschließend erlernte ich das Bauschlosserhandwerk.
Im April 1964 ging ich nach Berlin. Neben der Berufstätigkeit bereitete ich mich in einer Abendschule (Gabbes-Lehranstalten) auf das Abitur vor, das ich 1966 als Schulfremder bestand.
Im Oktober 1967 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität in Berlin zugelassen. Im März 1970 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.
Im Sommersemester 1973 bestand ich das Staatsexamen in Medizin und beginne meine Medizinalassistentenzeit im Oktober 1973 im Städtischen Krankenhaus Moabit.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198